. 403 (Serie XIV, Heft 13) 3 Chirurgie Nr. 110

Sammlung Klinischer Vorträge

begründet von Richard von Volkmann

Neue Folge

herausgegeben von

O. Hildebrand
Friedrich Müller und Franz von Winckel

Karzinom und mechanische Reize

von

Carl Goebel
Breslau



Druck und Verlag von Breitkopf & Härtel in Leipzig
1905

403.

(Chirurgie Nr. 110.)

Karzinom und mechanische Reize.

Von

Carl Goebel,

Breslau.

Meine Herrn! Bei niemandem fand wohl die RIBBERTsche Erweiterung der COHNHEIMschen Hypothese der Karzinomentstehung willkommeneren Anklang als bei dem Praktiker. Die Genese des Krebses in Organen, die ein mechanisches, thermisches oder chemisches, akutes oder chronisches Trauma davongetragen hatten, die an Tuberkulose, Lues oder Lepra oder sonstigen chronisch entzündlichen Krankheiten (Seborrhöe, Leukoplasie, Kraurosis, Balanitis, Ulcera usw.) litten, wurde dadurch wesentlich verständlicher. RIBBERT selbst hat das in seiner klaren Weise dem Verständnisse des Praktikers näher gebracht.[1]) Trotzdem findet man, soweit ich sehe, noch recht wenig einheitliche Auffassungen, speziell, was die Rolle des akuten und chronischen Reizes angeht, so daß ich in folgendem mir erlauben möchte, auf die größere oder geringere Wichtigkeit dieses ätiologischen Moments hinzuweisen.

Ich betone, daß ich nur vom Karzinom, nicht vom Sarkom oder anderen bösartigen Geschwülsten sprechen möchte.

Recht oft wird der Unterschied in der *Genese* des Karzinoms und Sarkoms sowohl praktisch als theoretisch zu wenig betont. Abgesehen von JORDAN, nach dem der Prozentsatz der traumatischen Sarkome etwa um das Dreifache größer ist als der der Karzinome, hat RÖSSLE vom theoretischen Standpunkte aus vor kurzem auf die Unterschiede hingewiesen, die zwischen beiden Tumorarten bestehen, und v. HANSEMANN hat diese angedeutet, wenn er auf die Wichtigkeit hinweist, die der Nachweis des gemeinsamen Vorkommens von Krebs und Sarkom bei demselben Individuum für die Geschwulstätiologie hat. Praktisch ist bezüglich der Genese von Sarkom auf die unbedingt erwiesene Häufig-

---

1) Literaturverzeichnis siehe am Schluß.

keit seines Auftretens im jugendlichen Alter und die unzweifelhafte Entstehung nach selbst einmaligem Trauma — ich erinnere an die Kallussarkome als typisches Paradigma — hinzuweisen (cf. eine der unten gegebenen Statistiken).

Ich betone weiterhin, daß ich nur von *mechanischen* Reizen und Karzinom sprechen möchte. Sieht man sich die Lehrbücher und die vielen Aufsätze über Karzinom an, so wird überall von mechanischen, thermischen, chemischen Reizen usw. als ätiologisch wichtig gesprochen. Nicht immer wird eine scharfe Unterscheidung der einzelnen Reize und Reizwirkungen gemacht, allerdings ist das ja auch nicht immer oder sehr oft nicht möglich (cf. unten). Wir müssen daher, so banal es auf den ersten Blick erscheint, doch den Begriff des mechanischen Reizes näher definieren. Ich verstehe unter mechanischem Reiz eine von außen an die Zelle herantretende Gewalt, die lediglich in mechanischem Sinne wirkt, indem sie Verschiebungen der einzelnen Zellen, Zerstörungen derselben, konsekutive Blutungen und weiterhin auch entzündliche Veränderungen bewirkt. Ein einfacher, chronischer Druck, der, wenigstens, wie wir es annehmen können, Gestaltsveränderungen der Zellen nach sich zieht, ist ein mechanischer Reiz ebenso, wie der Schnitt mit dem Messer. Wir können ein einmaliges und ein chronisches, kontinuierliches oder intermittierendes Trauma, — ein mechanischer Reiz wird immer ein Trauma sein, — bei beiden Arten ein schneidendes oder ein stumpfes Trauma annehmen, wir sprechen aber — in unserem Sinne — auch von einer schneidenden Gewalteinwirkung, wenn dieselbe stumpf erfolgt, aber das Resultat eine Wunde der Cutis ist. In Wirklichkeit sind in bezug auf ihre Wirkung auf die Gewebe beide Arten des Traumas — soweit ihre Wirkung eben hier für uns in Betracht kommt — gleich. Die stumpfe Gewalt wird eine Wunde in der Tiefe mit eventuellem Bluterguß und sekundärer Entzündung setzen, die schneidende ergibt eine mehr oder weniger offene Wunde und beide ergeben Narben, falls sie verheilen, oder Abszesse oder Ulcera, falls sie chronische Prozesse bedingen. In Wirklichkeit folgt jedem mechanischen Reiz eine chronische Einwirkung auf die Gewebe und zwar ein sehr komplizierter, biologischer Vorgang, der regenerative oder entzündliche oder eben der des pathologischen Tumorwachstums. Damit bedingt der mechanische Reiz chemische, physikalische usw. Vorgänge im Zellenleben. Und wir haben uns zu fragen, ob der einfach mechanische Vorgang allein genügt, Geschwulstwachstum zu bedingen, oder ob er erst Vorgänge auslöst, aus denen die maligne Wucherung resultiert. Vom praktischen Standpunkte aus, etwa von dem des Unfallbegutachters, kann uns das ja einerlei sein. Vom theoretisch-wissenschaftlichen Standpunkte aus suchen wir unser Kausalitätsbedürfnis aber mehr zu befriedigen und so sei ein kurzer Exkurs in die pathologischen Vorgänge, soweit sie uns hier interessieren, gestattet.

Von wissenschaftlichen Theorien, welche die, kurz gesagt, mechanische Entstehung des Karzinoms zu erklären suchen, haben wir oben schon die Ribbertsche erwähnt. Sie läßt durch ein Trauma eine Verlagerung von Epithel

eintreten und nimmt eine dadurch erfolgte Auslösung der den Zellen immanenten Proliferationsenergie, etwa durch Entspannung, als Ursache der Wucherung an. Ribbert gibt selbst zu, daß eine akute Verlagerung einer oder mehrerer Zellen schon deshalb kaum zur Wucherung führen dürfte, weil dieselben infolge der plötzlich veränderten Ernährungs- usw. Bedingungen eher zur Atrophie und Degeneration als zur Weiterentwicklung neigen, daß aber desto mehr an allmählich eintretende Verlagerung (infolge chronischer Entzündung usw.) zu denken wäre, eine Entzündung, die eben durch das Trauma bedingt sein soll.

Ribbert schließt mit Weigert den Reiz als formatives Moment absolut aus. Wenn er also mit Cohnheim Karzinome aus kongenital verlagerten Keimen oder in Erweiterung des Cohnheimschen Gedankenganges aus postembryonal dislozierten Zellen hervorgehen läßt, so will er die Proliferationsfähigkeit als eine den Zellen immanente Eigenschaft annehmen, der Reiz, d. h. die gesteigerte Ernährung usw. soll aber auch nicht extra zum Wachstum anregen, sondern nur die Verlagerung, d. h. die mit der Entfernung aus dem Zusammenhang gegebene Selbständigkeit der Zelle gegenüber den sonst regulierenden Einflüssen des Körpers. Nun scheint mir da ein Fehler zu existieren. Die kongenital verlagerten, aber auch manche im Extrauterinleben verlagerten Zellgruppen, z. B. in Narben, liegen jahrelang ruhig, bis sie endlich zu wuchern beginnen. Sollte hier nicht doch der „Reiz" einer Entzündung oder eines ähnlichen Vorgangs die den Zellen immanenten Proliferationsfähigkeiten auslösen? Man könnte sich ja allerdings vorstellen, daß durch ein Trauma die Umgebung geschwächt und nun von dem mit unbedingter Wucherungsfähigkeit ausgestatteten Epithel invasiert würde. Aber dies Epithel wird doch wohl selbst ebenfalls von dem Trauma getroffen, d. h. gereizt! Marchand macht mit Recht auf den alten Virchowschen Standpunkt und mit Roux auf die innige Verbindung der Erregung zur gesteigerten Funktion mit vermehrter Assimilation und gesteigertem Wachstum aufmerksam, weiterhin auf die Beziehungen der Geschwülste zur vikariierenden Hypertrophie (Leber, Ponfick), die bekanntlich oft in eine direkte Geschwulstbildung maligner Natur übergeht, endlich darauf, daß bei einem Trauma nicht nur die einfache Defektbildung, sondern vor allem die sich daran anschließenden entzündlichen Vorgänge, Veränderungen der Zirkulation und der Ernährung, chemotaktische Reize durch Zerfallsprodukte usw. eine Rolle spielen. Marchand formuliert seine Ansicht dahin, daß „die Malignität der Geschwulstzellen nicht ein Produkt äußerer Ursachen, sondern im wesentlichen bedingt ist durch eine den Zellen eigentümliche Beschaffenheit oder Anlage. Äußere Einwirkungen haben bei der Entstehung maligner Geschwülste nur die Bedeutung von Gelegenheitsursachen, insofern sie die Wucherung des Gewebes anregen, aus welcher Zellen mit malignen Eigenschaften hervorgehen können." Auf die Frage, *wie* und *warum* nun die Zellen mit malignen Eigenschaften aus der Gewebswucherung hervorgehen, ist damit allerdings keine Antwort gegeben.

Das hat ISRAEL in einem geistreichen Essay versucht, indem er darauf hinweist, daß das Ersatzgeschäft der Zellen zur Deckung von Verlusten in ihrem eigenen Bestande oder zur Aufbringung von Hilfskräften, welche kompensatorisch für unzureichend funktionierende andre Teile eintreten, die einzige Proliferationstätigkeit ist, der wir nach der eigentlichen Ontogenese begegnen. Alle Ursachen, welche Kontinuitätstrennungen in Deckzellenlagen herbeiführen (Abnutzung, Ernährungsstörungen, Traumen) lösen eine Proliferation intakter Zellen aus. Die Nachkommen von Deckzellen, in denen durch häufige Wiederholung der die Proliferation auslösenden Einwirkungen beständig weitere Zellteilungen hervorgerufen werden und somit das Fortpflanzungsgeschäft nicht zur Ruhe kommt, erwerben durch Anpassung und Vererbung eine einseitige Steigerung ihrer Fortpflanzungstüchtigkeit, während andere Funktionen und morphologische Eigenschaften sich ändern oder verloren gehen. Paßt sich die Bindesubstanz durch entsprechende Ausdehnung ihrer Oberflächen dem Raumbedürfnis der Deckzellenneubildung an, so entstehen gutartige Geschwülste (z. B. Zysten, papilläre Fibrome und Myxome usw.). Übersteigt das Maß der Deckzellenneubildung die Anpassungsfähigkeit (Widerstandsfähigkeit) der Bindesubstanzbasis, so entstehen bösartige Neubildungen, Karzinome.

ISRAEL nimmt also mit HAUSER, MARCHAND usw. eine Bildung neuer Zellrassen durch Anpassung und Vererbung und mit THIERSCH eine Widerstandsverminderung des Bindegewebes an. Aber, während der letztere für diese die plausible Erklärung im Alter des Individuums findet, bleibt uns ISRAEL die Antwort vollkommen schuldig, weshalb denn nun einmal das Bindegewebe mitwächst, das andere Mal nicht.

RÖSSLE und vor ihm SCHÜTZ gehen noch weiter, indem sie schon die Überernährung des Epithels, die Hyperämie, als Ursache des Eintritts der Zellwucherung, nicht als eine Reaktion oder Symptom, ansehen. Sie befinden sich da im Einklang mit Anschauungen, die vom klinischen Standpunkte aus besonders von BIER vertreten werden. RÖSSLE sagt, daß alle Ursachen, welche eine Gefäßreizung zu bewirken imstande sind (Trauma, Entzündung), die Veranlassung zu Geschwülsten zu geben vermögen. Damit nimmt er aber offenbar zu diesen Ereignissen nur Bezug als Gelegenheitsursachen, indem er im übrigen die Zellen der Geschwülste als (kongenital) präformiert (Naevus) oder als durch Altersverschiedenheit der Zellen differenziert ansieht. SCHÜTZ sieht „in der Überernährung des Epithels die treibende Kraft, die bei nicht eintretender Gegenreaktion unheilvoll wird". Was soll das aber für eine Gegenreaktion sein? Es scheint, daß SCHÜTZ diese in der physiologischen Widerstands- und Reaktionsfähigkeit des Gewebes sieht, denn nach ihm gliedert sich die Beurteilung des Vorkommens des Krebses nach den Bedingungen, welche eine Verringerung 1. des physiologischen Widerstandes (örtliche Reizzustände), 2. der physiologischen Reaktionsfähigkeit annehmen lassen (Here-

dität, Konstitution, Alter und Geschlecht, Lebensbedingungen, Stoffwechselanomalien usw.). Darnach betont SCHÜTZ also wieder mehr die negative Seite des mechanischen Reizes. Jedenfalls aber glaubt er — ohne aber einwandsfreie Beweise bringen zu können — daß auch ein einmaliges Trauma der Ausgangspunkt für ein Karzinom werden könne.

Wenn RÖSSLE dann weiterhin von den traumatischen Krebsen bei Karpfen und Rotauge her exemplifiziert, daß z. B. Karzinome im Anschluß an Pachydermie — eine auf mechanische Reize gelegentlich zurückzuführende Erkrankung — und Seborrhöe dadurch entstehen, daß die enorme Epithelwucherung durch die Abstoßung der oberen Schichten nicht mehr kompensiert wird und nun nach unten gegen das Bindegewebe hin zunächst innerhalb der normalen Grenzen, später aber nach Sprengung der Basalmembran schrankenlos maligne weiterwächst, so ist das kein Erklärungsversuch der Karzinomgenese, sondern eine Beschreibung des mikroskopischen Bildes. Daß die Vorgänge bei der Karzinomentstehung so richtig geschildert sind, müssen wir ja zugeben, aber wir fragen: weshalb wird denn nun in dem einen Fall von Pachydermie die Basalmembran gesprengt, in den meisten, die eben nicht maligne degenerieren, nicht? Damit soll natürlich die Wichtigkeit der schönen Untersuchungen RÖSSLES gar nicht bestritten werden. Er beweist uns ebensowenig, wie ISRAEL, die Ursache der Infiltration des Bindegewebes.

Wir sehen bisher den mechanischen Reiz als ätiologisches Moment des Karzinoms zunächst wesentlich in chronischer Form angeschuldigt, ein einmaliger mechanischer Reiz, einmaliges Trauma, ist auch theoretisch kaum anzuschuldigen, höchstens insofern es zu chronischen Reizzuständen, Entzündungen, Hyperämien Veranlassung gibt, d. h. eben in einen chronischen Reizzustand übergeht. Zweitens können wir aus den theoretischen Erwägungen ersehen, daß die einen dem mechanischen Reiz einen ursächlichen, die andern nur einen veranlassenden Wert für die Karzinomentstehung bei tiefer liegender Grundursache imputieren. RIBBERT z. B. sieht in den mechanischen — hier auch akuten, aber wohl kaum anzunehmenden (cf. unten) — Verlagerungen die Grundursache des Karzinoms, ISRAEL in der durch die Reize bedingten Bildung neuer Zellrassen. Andrerseits gibt RIBBERT aber wieder den mechanischen Reizen die Rolle einer Gelegenheitsursache, wenn er mit COHNHEIM die embryonal verlagerten Keime wuchern läßt. „Wenn MARCHAND sagt: Jedenfalls sind bei dem im Anschluß an ein *Trauma* entstehenden Geschwülsten die zur Erklärung herangezogenen *abnormen kongenitalen Anlagen* in Gestalt von verirrten Keimen für gewöhnlich auszuschließen, man müßte denn annehmen, daß in allen Teilen des Körpers solche verirrte, außer dem organischen Zusammenhange stehende Gewebskeime, einzelne Zellen oder Zellgruppen vorhanden wären, die infolge der Läsion in Wucherung geraten", so ist dem entgegenzuhalten, daß doch die Beobachtungen derartiger verlagerter Keime sich immer mehr häufen, daß andrerseits die BORRMANNschen Zelldystopien, Epithel-

absprengungen bei Faltungen einer Epithelfläche oder Aneinanderstoßen verschiedener Epithelien, Erscheinungen sein dürften, die man ungezwungen bei allen Individuen, bei denen sich Karzinome entwickeln, voraussetzen darf.

Verwirft man mit Marchand auch diese Annahme, so finden wir in einer kürzlich erschienenen Arbeit Schapers Ansichten über die Geschwulstgenese ausgesprochen, die, wenn sie weiterhin bestätigt werden, uns in dem Verständnis des Reizes, speziell des chronischen Reizes, für die Karzinomentstehung einen großen Schritt weiterbringen, ja die Bedeutung von Reizen aus einer nur veranlassenden zu einer selbst ursächlichen stempeln können. Schaper weist in den Organen das Vorhandensein von „zellproliferatorischen Wachstumszentren" nach, Komplexen von Zellen, von denen beim Wachstum die Zellproliferation vor allem besorgt wird, während die physiologischen (sekretorischen usw.) Funktionen den anderen Zellen des betreffenden Organs überlassen werden. Von diesen Zentren gehen weiter auch die Regenerationsvorgänge nach vollendetem Wachstum aus, die Zellen der Zentren bleiben gegenüber den sonst funktionierenden Zellen des Organs auf einem weniger differenzierten, einem „embryonalen" Standpunkt stehen. [1]) Derartige Wachstumszentren sind z. B. die Epithelherde des Schmelzorgans der Zähne, die Deckplatte des Medullarrohrs, die Ependymkeile des Kleinhirns, die feinsten, mit kubischem Epithel ausgekleideten interstitiellen Gallengänge, die geraden Harnkanälchen, und, was uns besonders interessiert, die Malpighische Schicht der Epidermis. Erscheint nun wirklich, wie Schaper annimmt, die Annahme berechtigt, daß alle embryonalen Zellkomplexe eines Organismus, im speziellen seine Wachstumszentren, besonders befähigt sind, unter dem Einfluß der verschiedenartigsten Reize chemischer oder physikalischer Natur nach Beseitigung der im Laufe der Entwicklung sich herausbildenden Hemmung von neuem ihre zellproliferatorische Tätigkeit zu entfalten, so kommt sicher der Reiz in jeglicher Gestalt bei der Tumorentstehung theoretisch wieder zu Ehren und zwar zu besonderer Bedeutung. Denn zellproliferatorische Wachstumszentren im Sinne Schapers hat jedermann. Höchstens könnte man zugeben, daß bei dem einen mit fortschreitendem Alter diese Wachstumszonen eher an (latenter) Energie verlören als beim andern, d. h. daß bei einer Verletzung z. B. das Gewebe des einen Individuums leichter und rascher zur Regeneration gereizt würde, beim andern langsamer und schwieriger oder gar nicht, wie wir das in der Tat im höheren Alter beobachten. Jedenfalls können wir im allgemeinen auch im höchsten Alter noch — und das kommt bei der Karzinomentwicklung nicht einmal so in Frage — die Gegenwart von (im Schaperschen Sinne) embryonalen Zellen voraussetzen. Es kommt also nun, wo allen Individuen embryonale Zellkomplexe zugeschrieben werden können, allein in Frage, ob diese Zentren

1) Vergleiche auch über „embryonale" Zellen die Ausführungen von Hasse in: Morphologie und Heilkunde. Leipzig. Engelmann 1880.

durch Reize zur Wucherung gebracht werden. Es ist klar, daß mit dieser Annahme den ev. Reizen eine erneute und besondere Wichtigkeit bei der Tumorgenese imputiert werden muß, ja, daß in diesem Falle die Frage nach der Tumorgenese mit der Frage zusammenfällt, welche Reize die Wachstumszentren zur Proliferation anregen. Hierbei aber ist auch wieder, wie bei dem ISRAELschen Erklärungsversuch, der schwache Punkt der, daß nicht erklärt wird, weshalb im einen Fall eben die Reizung nur zur Regeneration, im andern zur pathologischen Wucherung führt. SCHAPER selbst schlägt eine Brücke zur RIBBERTschen Theorie, wenn er sagt: „Es ist verständlich, daß bei einsetzender Zellvermehrung infolge des dadurch verursachten Druckes auf die benachbarten Elemente eine Zelle oder Gruppen solcher leicht aus dem Verbande ausgestoßen werden und dauernd den Zusammenhang mit ihrem Mutterboden verlieren. Es ist ferner möglich, daß, sofern es sich um abnorme Proliferation *epithelialer* Organe handelt, auch das umgebende Bindegewebe vielleicht durch Druckreiz in entzündliche Wucherung gerät und hierdurch die Abschnürung von Zellkomplexen aus dem proliferierenden Epithelgebiet begünstigt.“ Andrerseits weist SCHAPER selbst darauf hin, „daß auch bei *ungestörter Kontinuität* eines Organs Reize erzielt werden können, die eine zellproliferatorische Wucherung ganz bestimmter Abschnitte desselben und zwar wiederum des embryonalen Materials der Wachstumszonen im Gefolge haben, wie beispielsweise die Wucherung der äquatorialen Partien der Linse nach Naphthalinfütterung“.

Nun geht SCHAPER allerdings keineswegs so weit, alle Tumoren auf die Wucherung seiner Wachtumszentren zurückzuführen, sondern läßt der COHNHEIMschen Theorie und andern ihr volles Recht. Wir müssen aber sagen, daß wir vom Standpunkte des Praktikers aus seiner Theorie sehr wohl zustimmen können, immer mit der Reserve, daß uns nicht erklärt wird, weshalb der Reiz einmal zur pathologischen, benignen oder malignen, ein andermal und zwar meistens nur zur regenerativen Wucherung führt.

Fassen wir die theoretischen Ansichten über Karzinomgenese, soweit sie uns hier vom Standpunkt einer „mechanischen“ Entstehung interessieren, kurz zusammen, so kann man sagen, daß dieselbe entweder auf der Bildung neuer Zellrassen beruht (HAUSER, v. HANSEMANN, MARCHAND, ISRAEL usw.) oder auf der Proliferation „embryonaler“ Zellen entweder im Sinne COHNHEIMS oder SCHAPERS oder auf der Wucherung von verlagerten Zellen, bei denen auf die Verlagerung eine gewisse „Entdifferenzierung“ folgt (RIBBERT).

Der Reiz als proliferations-auslösendes Moment wird speziell von RÖSSLE und SCHÜTZ betont, von RIBBERT geleugnet; von letzterem aber wird der chronischen Entzündung ein besonderer Wert zugelegt, wenn er der Wucherung des Bindegewebes eine primäre, Epithelzellen verlagernde, Rolle zuerteilt.

Daß alle diese theoretischen Vorstellungen auf eine länger dauernde chroniche Reizwirkung rekurrieren, ist ohne weiteres ersichtlich. Einmaliges, akutes Trauma könnte höchstens eine Verlagerung von Epithelzellen im

RIBBERTschen Sinne bedingen. Eine spezielle Stellung nimmt die Narbe und das chronische Ulcus, als Residuum eines akuten oder chronischen Traumas, ein. Hier sind Untersuchungen, namentlich HAUSERS, für unsere theoretischen Vorstellungen maßgebend gewesen, die in den Narben von Magengeschwüren Wucherungen des Drüsenfundus aufdeckten, welche den Wucherungen bei Karzinom ähnelten oder gleich waren. Auch in die Narben der äußeren Haut sind Epitheleinschlüsse möglich, deren nachträgliche Wucherung zu einem Karzinom vom theoretischen Standpunkte aus zuzugeben ist und durch klinische Erfahrungen bestätigt wird. Von anderer Seite (SCHÜTZ) wird die mangelnde Widerstandskraft des der elastischen Fasern entbehrenden Narbengewebes angeschuldigt. Wie weit derartige Gründe mitsprechen, dürfte schwer zu entscheiden sein.

M. H.! Diese theoretischen Erwägungen ließen sich noch weit ausspinnen, doch glaube ich in ihrem Sinne zu handeln, wenn ich jetzt zu praktischen Erfahrungen übergehe, welche die Rolle der mechanischen Reize bei der Karzinomgenese illustrieren.

Über den unmittelbaren Zusammenhang eines Karzinoms mit einer schneidenden Gewalt findet sich in der Literatur ein einwandsfreier Fall, den O. HAHN aus der v. BRUNSschen Klinik publiziert hat. Im direkten Anschluß an eine eiternde Kopfwunde entwickelte sich in derselben eine karzinomatöse Neubildung, die etwa 5 Monate nach dem Unfall entfernt wurde. Von inneren Organen zeigt der Magen ein Paradigma, das ALBU erwähnt: Ein junger (25jähriger) Mann erlitt als Soldat einen Stoß mit dem Gewehrkolben in die Magengegend, worauf Bluterbrechen eintrat. Zwei Jahre später zirkumskripte Schmerzhaftigkeit im Epigastrium und Operation durch SONNENBURG, der Adhäsionen fand. Ein Jahr später Tod an Carcinoma ventriculi.

SCHÜTZ sagt, daß „nach Analogie, wie beim Sarkom, entgegen den Behauptungen SCHUCHARDTS auch beim Karzinom ein einmaliges Trauma der Ausgangspunkt für eine maligne derartige Neubildung werden kann. Meistens handelt es sich um Mammakarzinome, welche auf den Fußtritt des Kindes zurückgeführt werden, aber auch prägnantere Fälle weist die Literatur auf (Biß in die Zunge, traumatische Striktur). Selbst indirekte Wirkung des einmaligen Traumas wird sogar für den betreffenden Unfall beim Karzinom von Belang werden können, und glaube ich, daß es hierbei weniger auf die Größe des latenten Intervalls, als auf die Gesamtumstände ankommt. Ich behandle augenblicklich eine Dame, welche vor drei Jahren beim Umschlagen des Wagens, in dem sie saß, unter anderen schweren Verletzungen eine Schnittwunde am linken Augenbrauenwinkel durch die Scherbe der Fensterscheibe davontrug. Naht. Prima intentio. Seit $^1/_2$ Jahr ulzcerierendes Karzinom auf der Narbe.“

Die beiden erstzitierten Fälle scheinen einwandsfrei zu sein, doch ist bei dem zweiten immerhin noch der Einwand erlaubt, daß schon bei der ersten Verletzung ein Krebs bestand. Die von SCHÜTZ wiedergegebenen Ansichten

leiten uns schon auf die Rolle des stumpfen Traumas hin. Er spricht sehr richtig vom „Ausgangspunkt" eines Karzinoms. Die Fälle HAHNS und ALBUS sind, soweit ich sehe, die einzigen, in denen sich direkt im Anschluß an eine schneidende Gewalt ein Karzinom, aber — wenigstens in dem allein einwandsfreien Falle HAHN — auch erst nach Etablierung einer längeren Eiterung entwickelt hat. Eine direkte Verlagerung von Epithel im Sinne RIBBERTS und Anschluß der pathologischen Wucherung an diese können wir absolut ausschließen.

Sonst sind schneidende Gewalten nirgends angeschuldigt, es sei denn, daß sie auf dem Umwege der Narbe zur Karzinomentwicklung geführt haben, wie im Falle SCHÜTZ[1]). In dieser Beziehung finden sich überall Beispiele, aber fast immer sehen wir, daß der Tumor nicht spontan entstand, sondern erst im Anschluß an immer erneute Reizungen, die teils zu einer erneuten Ulzeration der Narbe und Entwicklung eines Karzinoms im Anschluß an diese Ulzeration führte (z. B. bei Ulcera cruris, bei den sogenannten Fistelkarzinomen, bei den Karzinomen der Totenlade, in Narben von Schußwunden, Verbrennungen, Amputationsstümpfen, nach Decubitus), teils zu Ekzemen und Entwicklung des Karzinoms im Anschluß an diese, teils zu immer wiederholten Einrissen der Narbe, besonders z. B. bei Verbrennungsnarben, alles Dinge, die schon in das unten zu betrachtende Gebiet der chronischen mechanischen Reizungen gehören.

Welche Tatsachen sprechen nun für die ätiologische Bedeutung einer stumpfen Gewalt? In den Arbeiten von HEINATZ (11,6%), F. BOLL (12%), WINIWARTER (Mamma 7,06%), MAAS (1,44%), WÜRZ (1,59%), RUFF (4,1%) usw. ist prozentuarisch angegeben, wie oft Traumen für die Ätiologie, teils des Karzinoms, teils überhaupt von Geschwülsten angeschuldigt werden können. Diese Prozentsätze wechseln in ziemlichen Grenzen je nach der mehr oder minder scharfen Kritik, die der einzelne an seinem Material übt. Selbst die schärfsten Kritiker aber gehen meiner Meinung nach noch nicht weit genug.

Und objektiv genommen bleibt kein einziger Fall von Karzinom als durch einmalige stumpfe Gewalt entstanden bestehen. Alle Fälle, welche einwandsfrei erscheinen, zeigen neben der stumpfen Gewalt noch chronische Reizungen, die wir später zu besprechen haben. Als typisches Beispiel, bei dem sehr oft Trauma angeschuldigt wird, sehen wir meist das Mammakarzinom registriert. Am kritischsten ist MACHOL: er kommt zu dem Resultat, daß bei 72 Fällen von Mammakarzinom nur viermal „*mit Wahrscheinlichkeit*" angenommen werden kann, daß ein gewisser Zusammenhang zwischen der Entstehung der Neubildung und einem vorangegangenen Trauma gegeben ist, = 5,55%. Wenn wir die Häufigkeit des Mammakarzinoms, die exponierte Lage der Mamma, die Häufigkeit der Traumen derselben (cf. SCHULTHESS, der darüber eine Um-

1) Einige in den Statistiken niedergelegte Fälle von Karzinom nach Rasiermesserschnitt z. B. finden unten nähere Würdigung.

frage unter den Hebammen des Kantons Zürich anstellte), weiterhin aber die gerade in der Mamma vorliegenden anderweitig angeschuldigten Momente: periodische Funktionssteigerung, senile Involution usw. bedenken, so müssen wir zu dem Resultat kommen, daß die Ausbeute der Statistik in bezug auf das Trauma zu gering ist, um wissenschaftlich verwertet werden zu können.

Sehr lehrreich ist die Statistik Kempfs (aus der Braunschen Klinik). Er findet unter 1299 Karzinomen, 19 Adenomen, 435 Sarkomen und 14 Enchondromen 45mal Traumen als Ursache und zwar mit geringer Wahrscheinlichkeit der Annahme einer direkten traumatischen Ätiologie 21, mit hoher Wahrscheinlichkeit dieser Ätiologie 24. Unter den ersten 21 finden sich 14 Sarkome und 7 Karzinome: 2 Mammae, von denen Kempf sagt, daß die Zeitangaben so unbestimmt sind, daß sich hier kein Urteil über das Verhältnis der Tumoren zu den behaupteten Traumen fällen läßt, 5 Hautkarzinome, von denen eins auf einer, angeblich seit 13 Jahren geschwürigen Brandwunde, eins auf einem 20jährigen Ulcus cruris, ein Lippenkarzinom im Anschluß an einen Rasiermesserschnitt zur Entwicklung gekommen war. Die übrigbleibenden Hautkarzinome sind ohne weiteres auszuschließen.

Unter den 24 Tumoren mit hoher Wahrscheinlichkeit traumatischer Ätiologie sind 11 Karzinome der Hautdecken, ein Endotheliom am Augenwinkel mitgerechnet, und 13 Sarkome. Von den ersteren haben sich 7 in langdauernden Ulcera nach schneidenden Verletzungen, darunter merkwürdigerweise 2 Karzinome der behaarten Kopfhaut (cf. Fall Hahn), 2 in alten Narben, 1 in einem Insektenstich und nur 1 nach anscheinend stumpfer Gewalt entwickelt. Dieser Fall ist aber wenig oder gar nicht klar: Ein 62jähriger Handarbeiter will ein Jahr vor der Operation bei einem Fall auf die linke Seite des Unterkiefers dort eine kleine Hautverletzung erlitten haben. Die gleichzeitige Schwellung ging rasch zurück, doch soll nach einigen Monaten an der Stelle der früheren Verletzung wiederum eine Geschwulst aufgetreten sein, die seitdem größer geworden sei. Status: Die ganze linke Seite des Unterkiefers in eine Geschwulstmasse umgewandelt. Operation: Resektion der affizierten Kieferpartie. — Es geht leider nicht aus der Beschreibung hervor, ob ein Geschwür vorlag. War die Schleimhaut affiziert oder nicht? Ich glaube kaum, daß man mit dem Fall etwas anfangen kann. Und doch ist es der einzige unter 1299 Karzinomen, der an die ätiologische Bedeutung einer einmaligen stumpfen Gewalt denken läßt!

Über die Angabe, daß ein Krebs einem Rasiermesserschnitt oder Insektenstich gefolgt sei, will ich gar nicht weiter sprechen. Liegt für diese Annahme etwa etwas anderes vor, als eine subjektive Meinung des Patienten?

Halten wir gegen die neuere Zusammenstellung von Kempf eine ältere, z. B. diejenige S. Wolffs aus der Langenbeckschen Klinik. W. findet unter 344 Karzinomen 42, unter 100 Karzinomen 20 durch Trauma entstandene. Man beachte auch hier wieder den hohen Prozentsatz von 20 bei den Sar-

komen, denen etwa 12% bei den Karzinomen gegenüberstehen. Unter letzteren finden sich 11 Fälle von Lippenkrebs, bei denen die Tabakspfeife angeschuldigt wird, bei einem 12. kommt noch ein Ziegenstoß gegen die Unterlippe hinzu; bei 2 Lippenkrebsen werden Wunden durch Peitschenhieb und Rasiermesser, bei 1 die Reizung einer Zahnspitze angeschuldigt. Einmal wird von einem „Stoß" gesprochen und einmal von „Blasen an einem bestimmten kalten Tage" (sic!). Unter 20 Zungenkrebsen war fünfmal die Entstehung auf den Reiz schadhafter Zähne, einmal auf einen Biß in die Zunge bezogen. Ein Gesichtskrebs hatte sich an eine verschorfende Steinwurfwunde, ein Mammakarzinom (unter 108!) an den bekannten Kuhstoß nach 2 Monaten, ein anderes Carcinoma mammae an eine Verwundung der Brust durch einen Fischbeinstab (nach fünf Jahren!) angeschlossen. Auch an Wunden der Extremitäten schlossen sich Karzinome an. Die übrigen Fälle von Stoß (Mamma: 7, Hoden 2) sind gar noch subjektiver gefärbt, als die schon referierten.

Auch in dieser Statistik sehe ich keinen einwandsfreien Fall von Krebs nach einmaliger stumpfer Gewalt. Ich kann in allen Fällen den alten und berechtigten Einwand machen, daß der Patient durch die Verletzung erst auf die kranke Stelle aufmerksam geworden ist. Oder der Zeitraum zwischen Verletzung und Tumorentdeckung ist zu groß, oder die Angaben sind zu subjektiv. Was heißt es, wenn jemand vor Jahren einen Stoß gegen die Brust erhält und nun ein Karzinom in der Brust entdeckt? Es sind das ja alles Dinge, die schon oft und besser gesagt sind, aber doch nicht oft genug wiederholt werden können.

Ein typisches Beispiel, wie kritisch anamnestische Daten zu beurteilen sind, zeigt ein von Lenggnick publizierter Fall: Ein 50jähriger Mann stieß sich vor Jahren mit der Schienbeinkante vor einen Holzklotz. Die talergroße Wunde hat sich angeblich nicht völlig geschlossen. Vor 3 Monaten stieß sich der Kranke heftig an dieselbe Stelle. Hierauf entwickelte sich allmählich auf dem Boden der alten Wunde ein Hautkrebs. Ob hier nicht schon vor 2 Jahren ein Karzinom vorlag, das vielleicht nach dem letzten Trauma erst stärker wucherte und dem Patienten auffiel?

Im Anfang erwähnte ich, daß die Ribbertsche Theorie der Karzinomgenese ein gewisses Verständnis für die ätiologische Bedeutung des Traumas eröffnet. Im Widerspruch damit habe ich im vorhergehenden das akute stumpfe Trauma doch ausschalten müssen. Die Verlagerung von Zellen aus ihrem Verbande durch ein Trauma allein scheint mir recht wenig einleuchtend und Ribbert selbst äußert seine Bedenken, daß das akute stumpfe Trauma Karzinom hervorrufen könne. Weshalb sollte das Trauma, so wendet er ein, nur einige — eventuell vorher verlagerte — Epithelien zur Wucherung anregen, da es doch viel weiter und breiter und auch auf die anderen Zellarten reizend wirken muß? Gewiß könnte der Bluterguß und die konsekutive Entzündung im Ribbertschen Sinne wirken. Aber, wenn die Sache so einfach

wäre, dann hätten wir Grund, auch in jeder Aknepustel, in jedem Furunkel ein ätiologisches Moment des Karzinoms zu sehen. Ich kann mir nicht denken, daß Ribbert so grob mechanische Momente heranzuziehen gedenkt. Allerdings muß man zugeben, daß er es anscheinend doch in einem Falle getan hat, der ein zentrales Plattenpithelkarzinom der Ulna betrifft. Dasselbe ist von Carola Meier näher beschrieben. Es handelte sich um eine 20jährige Amerikanerin, die vor einem Jahre vor der Operation beim Rudern gegen die Cubitalseite der Ulna, etwa in der Mitte der Diaphyse einen Schlag erhielt. Seitdem leichter Schmerz an der Stelle und unangenehme Empfindung als Gefühl eines inneren Drucks im Knochen. Die Operation zeigte ein zentrales Knochenkarzinom, das mittelst Kontinuitätsresektion behandelt, nach Jahren noch nicht rezidiviert war.

Wie soll man sich in diesem Falle die Verlagerung des Plattenepithels denken? Das Trauma soll nach Ribbert durch eine Knochenfissur hindurch Epithelzellen in die Markhöhle gepreßt haben. Ja wie denn? Zwischen Epithel und Knochen liegt das Unterhautzellgewebe und an den meisten Stellen eine ziemliche Muskellage! Der einzige Weg wäre das Blut- oder Lymphsystem. Aber diese Gefäßbahnen führen ja von der Haut nicht direkt in den Knochen! Nein, wenn ein Fall geeignet ist, die Unhaltbarkeit der Annahme einer stumpfen Gewalt für die Krebsätiologie darzutun, so ist es dieser! Liegt es nicht viel näher, daß von irgendeinem anderen Orte her eine Krebsmetastase vorlag? Es gibt wohl schon genug der Beispiele, daß primärer Krebs klein und sehr lange unbemerkt bleibt trotz größerer und rasch manifest werdender Metastasen.

Man wird nun entgegenhalten können, daß kein prinzipieller Gegensatz besteht zwischen einem Trauma durch stumpfe und schneidende Gewalt, insofern beide eine Narbe setzen, die eine an der Oberfläche, die andere in der Tiefe des Körpers. Das ist ja zuzugeben. Aber wo sitzt die Narbe im ersteren Falle? In der Haut, d. h. in einem Organ mit Epithel, aus dem eben Karzinom entstehen kann. Im zweiten Fall sitzt die Narbe im subkutanen Gewebe, im Muskel usw., wo kein Epithel vorhanden ist. Nur eben gerade in der Mamma wird auch durch stumpfe Gewalt ein epithelreiches Organ getroffen, und zwar ein Organ, das von Haus aus zu Karzinom neigt und Läsionen bei seiner exponierten Lage besonders oft ausgesetzt ist. Daß dadurch ein Kausalnexus zwischen Trauma und Karzinom konstruiert wird, ist menschlich, aber nicht wissenschaftlich. Nun ist aber wohl möglich, daß ein Stoß ein Hämatom oder entzündliche Hyperämie oder beides bewirkt. Nach den pathologisch-anatomischen Ausführungen, die wir oben gegeben haben, wäre im Anschluß daran Karzinomentwicklung möglich. Dann haben wir aber — mit Ribbert und Thiem — einen zeitlichen und regionären Zusammenhang zwischen beiden — Trauma und Tumor — nachzuweisen. Und das dürfte schwer gelingen! In den Statistiken finde ich keinen wirk-

lich einwandsfreien Fall, in dem man nicht sagen kann: Hier hat das Trauma eine schon krebsig degenerierte Brust getroffen. Zu denken gibt die von Schulthess und Fischer gefundene Tatsache, daß — wo Mastitis vorausgegangen war — fast stets eben die Brust krebsig erkrankte, die vorher Sitz der Entzündung gewesen war.

Chronische, rein mechanische, stumpfe Reize sind entschieden fast noch seltener beschuldigt, als akute, stumpfe Gewalteinwirkung. Wir finden von ersteren erwähnt: den Druck des Korsetts, speziell einer Planchette in demselben, für das Mammakarzinom im unteren, äußeren Quadranten (Bollinger, Czerny) (gegen diese Ansicht ist aber wiederum die statistische Tatsache heranzuziehen, daß Schulthess als Prädilektionsstelle des Mammakarzinoms den oberen äußeren Quadranten fand, auf den das Korsett kaum je drücken dürfte!), ferner Druck schlechtsitzender Brillen, Zungenkrebs durch Reizung kariöser Zähne, Krebs der Leber durch Druck eines winklig eingeknickten Rippenbogens, durch Zugwirkung eines Bindegewebestranges, von dem das Kolon tief herabhing (Zahn), Krebs des Ductus hepaticus und cysticus durch Druck von Ekchondrosen der Wirbelsäule (Yamagiwa). Bekannter ist die ätiologische Bedeutung des Druckes, den die Tabakspfeife auf die Unterlippe ausüben soll. (Es wird sogar ein Fall angeführt, bei dem dieser Druck zu einem Rezidiv in der linken Seite geführt haben soll, nachdem die geliebte Pfeife — nach der Operation eines durch sie verursachten Karzinoms im rechten Mundwinkel — links getragen worden war.)

Ein typisches Beispiel chronischer, stumpfer Reizwirkung ist die Entstehung maligner Tumoren im retinierten oder mangelhaft deszendierten Hoden. Wenn auch hier wohl sehr viel seltener Karzinome, als vielmehr Sarkome und Teratome in Frage kommen, so ist doch gerade diese Entstehung durch stumpfe, sei es einmalige oder — wohl meist — öftere Insulte nicht von der Hand zu weisen. Hier tritt klarer, wie kaum wo anders, die Bedeutung der mechanischen Gewalt als nur veranlassenden, nicht ursächlichen Momentes zutage. Wir wissen, daß rudimentäre Organe auch ohne Reizwirkungen, resp. nach uns völlig unbekannten Anregungen, zu wuchern anfangen, andrerseits haben wir, wenn wir auch ganz absehen von den älteren Angaben über Bindegewebshyperplasien im Hoden, die zu Sarkom führen sollten (Finotti, Cunéo, Lecène), in neuester Zeit durch Lanz die Existenz abgesonderter, embryonal bleibender („schlummernder") Drüsenläppchen im kryptorchischen Testis nachgewiesen erhalten. Wir können uns wohl vorstellen, daß diese die Ursache von Karzinomen werden, falls sie, mechanisch oft gereizt, in hyperämischen und entzündlichen Zustand versetzt werden.

Daß chronische, Defekt bedingende Reize — ich denke hier nur immer an rein mechanische — Karzinomen zur Entwicklung förderlich sind, ist allgemein anerkannt. Soeben habe ich schon an die Narbenkarzinome er-

innert. Ich erwähne von diesem Typus noch vor allem das Magenkarzinom, dessen Genese aus Magennarben oder Ulcus erwiesen scheint. Fütterer führt als speziellen Beweis für die Entstehung des Karzinoms durch mechanische Reize die karzinomatöse Degeneration des untern und seitlichen Ulcusrandes an; die Speisen sollen sich in der Tasche des Ulcus fangen und beim Hinübergleiten über den vorstehenden, wallartigen Rand desselben mechanisch reizen. F. findet 52 Fälle von Magenkarzinom in der Literatur verzeichnet, die auf der Basis eines Ulcus entstanden sein sollen. Das wäre bei der Häufigkeit des Karzinoms — und des Ulcus — nicht hervorragend viel, aber Haeberlin fand in 7%, Matti in 16,5%, Nordmann dann allerdings wieder in dem Körteschen Material unter 126 Fällen nur fünfmal Ulcusgenese!

Andrerseits muß man bei Narben solche unterscheiden, die glatt, per primam geheilt, und solche, die lange Zeit in Eiterung gehalten sind. Letztere werden besonders häufig Prädilektionsstelle für Karzinomentwicklung sein. Ein von Mohr publizierter Fall ist in dieser Beziehung typisch: Krebsentwicklung in einer Haarseilnarbe bei einer 68jährigen Frau; das Haarseil war im Alter von 10 Jahren gelegt und die Wunde lange Zeit in Eiterung gehalten.

Hierhin gehören weiterhin Carcinomata uteri, die auf Narben von Cervixrissen zurückgeführt werden. Wie wenig einheitlich aber die Ansichten darüber sind, zeigt die Äußerung von Baldy, der wiederholt Krebsentstehung nicht in der Narbe, sondern in der gesunden Schleimhaut neben derselben beobachtete.

Blumenfeld zeigte aus der Statistik der Münchener Frauenklinik, daß $^1/_3$ aller Uteruskrebskranken schwere Geburten durchgemacht hatten: in mehr als 25% der Fälle waren große Cervixrisse zu konstatieren: „letztere sind gewiß als prädisponierendes Moment anzusehen". Da in einer Anzahl von Fällen vorher gynäkologische Operationen gemacht waren, so ergab sich, die geburtshilflichen Fälle mitgerechnet, im ganzen, daß durchschnittlich bei jeder dritten krebskranken Frau ein operativer Eingriff vorgenommen war.

Dem kann man nun — von den Baldyschen Ansichten ganz abgesehen — entgegenhalten, daß der Prozentsatz von Frauen, die gynäkologisch oder bei Geburten einem operativen Eingriff unterworfen sind, überhaupt enorm ist, daß der Einfluß der Operationen nur zugegeben werden kann, wenn sich eben das Karzinom in der Narbe selbst entwickelt, ein Nachweis, der nie geführt ist und geführt werden dürfte, endlich die Tatsache, daß diese Frauen ohne Ausnahme an chronischen Entzündungen der Genitalorgane gelitten haben dürften, und daß eben die ätiologische Bedeutung dieses Faktors viel mehr in Frage gezogen werden müßte, als die des operativen Eingriffs.

Als besondere Gruppe lassen sich die Karzinome absondern, die auf Reizung von Fremdkörpern hin entstehen, indem hier ebenfalls rein mechanisch Insulte

derselben, die zu Narben oder Ulcera führen, in Betracht kommen sollen. Es sind entweder Fremdkörper, die im Körper gebildet werden, wie die Gallen- Nieren- und Blasensteine oder heterogene, die von außen in den Körper eingeführt sind. Ich erinnere zunächst an die Karzinome nach lange getragenen Pessaren (Hegar, Kaltenbach, A. Meyer). Maly konnte allerdings nur sieben Fälle derart auffinden, eine recht bedenklich kleine Zahl bei der Unzahl von Frauen, die mit Pessaren umherlaufen. Gockel hat drei Fälle von Darmkrebs beschrieben, bei denen sich verschluckte Kirschkerne und Knochenstücke vorfanden. Aber sind diese Fremdkörper wohl primär? De Ruyter erwähnt ein Mammakarzinom im Anschluß an die chronische Entzündung, die eine eingedrungene Nadel verursacht hatte.

Lassen Sie mich, meine Herren, noch kurz aus der Tierpathologie anführen, daß z. B. Plicque angibt, daß bei Tieren stetig und wiederholt stattfindende Traumen, Verletzungen, Narben und chronische entzündliche Reize eine bedeutsame Rolle spielen; P. erwähnt das Lippenkarzinom der Pferde besonders an der Kommissur infolge von Druck durch das eiserne Zaumzeug; die Erkrankung der Oberlippe bei Katzen im Anschluß an wiederholte Verletzungen durch den Biß kleiner Tiere; das Mammakarzinom bei Hündinnen, und zwar besonders das der hinteren Mammae, welche häufiger von Mastitis befallen werden. Diese Bemerkung erinnert an die schon oben registrierte Angabe von Schulthess, der bei Frauen fast stets diejenige Mamma von Karzinom befallen fand, die Mastitis durchgemacht hatte.

Loeb bemerkt, daß das Karzinom des Auges, das in den Vereinigten Staaten das typische Karzinom beim Rind ist, stets von der Karunkel oder ihrer nächsten Umgebung ausgeht. Das ist die Stelle, wo die in das Auge geratenden Fremdkörper aufgehalten werden. Sticker äußert sich dahin, daß „aber auch diejenigen irren, welche dem Trauma jegliche Bedeutung für die Entstehung des Krebses absprechen". Nach ihm berichtet Mc. Fadyean, daß er bei einem australischen Bullen eine Hautgeschwulst, welche nach dem Anbringen eines Brandzeichens entstanden war, untersucht und für krebsig befunden habe (Cancer-Brand).

Eggeling gibt an, daß bei Schweinen der Krebs zwei Lieblingsstellen habe: die eine am Unterkinn dort, wo beim Fressen aus den Trögen leicht Hautabschürfungen auftreten, die andere die Kastrationsnarbe bei weiblichen Tieren. Rössle spricht von Krebsen bei Karpfen und Rotauge infolge der Hyperämie, die entzündlicher oder traumatischer Natur sein kann, und erwähnt, daß die Entstehung von Geschwülsten bei Fischen durch Verletzungen bekannt sei (Eberth, Hofer).

Eine besondere Stellung nehmen endlich eine Reihe von Karzinomen ein, die in Organen entstehen, welche durch eine Verlagerung besonderen mechanischen Schädlichkeiten ausgesetzt sind. Der Typus eines derartigen

Vorgangs ist das Entstehen von Karzinomen am prolabierten Uterus. Wenn wirklich der mechanische Reiz eine große Rolle bei der Krebsentstehung spielen würde, so könnten wir gerade hier die Entwicklung eines Karzinoms erwarten. Aber, ganz im Gegenteil, derartige Ereignisse sind sehr rar. Kiwisch sprach dem Prolaps jegliche ätiologische Bedeutung ab. Fritsch geht so weit, daß er den vorgefallenen Uterus für fast immun gegen Karzinom hält.

A. Meyer hat unter 234 Fällen von Senkung und Vorfall nur zweimal gleichzeitig Karzinom gesehen. Steltner erwähnt, daß in der Hallenser Klinik in den Jahren 1883—1897 423 Frauen wegen Prolaps in Behandlung kamen und 294 wegen Uteruskarzinom operiert wurden. Nur zweimal fand sich Kombination beider Krankheiten. Im ganzen fand Steltner diese Kombination nur 34mal in der ganzen neueren Literatur vertreten und zwar vorwiegend bei Frauen, welche im fünften Jahrzehnt ihres Lebens standen und ihren Vorfall als primäre Krankheit seit 10 Jahren und darüber, seltener darunter, ohne jegliche Behandlung und Schonung herumtrugen. Das ist also doch das Punctum saliens: die langwierige Reizung bei indolenten Personen. Und die Seltenheit der Kombination von Karzinom und Prolaps ließe sich damit sehr wohl aus der Tatsache erklären, daß die meisten Frauen ihren Prolaps bald werden behandeln lassen.

Einen ähnlichen Gedankengang wie bei der vorausgehenden Betrachtung finden wir in der Literatur öfter bei der Besprechung des Zusammenhangs von Carcinoma penis und Phimose. Bei dieser Anomalie wird gerade die mangelnde Abhärtung der Glans penis als prädisponierend für Krebs angesehen. So sagt Küstner: „Es ist eine alte Beobachtung, daß an der Glans penis das Karzinom vorzugsweise dann eintritt, wenn die Epidermis glandis durch eine schützende Phimose besonders weich und empfindlich gehalten wird, wogegen die frei getragene und abgehärtete Eichel gegen maligne Neubildung immun ist.“ Unter 59 Peniskarzinomen war nach Demarquay 42mal vorherige hochgradige Phimose vorhanden. Williams bestreitet dagegen den Zusammenhang beider Krankheiten auf Grund der Tatsache, daß gerade bei Negern, bei denen Phimose außerordentlich häufig besteht, Peniskarzinom seltener auftritt als bei Weißen; sodann auf Grund einer eigenen, in England gemachten Berechnung, nach welcher bei sehr häufigem Bestehen der Phimose die Quote der Peniskarzinome viel zu gering ist, einmal im Verhältnis zu der Häufigkeit der Phimose, zweitens im Verhältnis zu den anderen Krebslokalisationen. Sticker, der konstatierte, daß 52 Pferde mit Peniskrebsen sämtlich Wallache waren, erklärt diese Koinzidenz damit, daß nach einiger Zeit die Erektionen aufhören, der Penis konstant in der Vorhaut bleibt, und nun das Smegma sich ansammelt, dessen Reiz die feine Epidermis zur Entzündung und Karzinomentwicklung reizt.

Hier haben wir aber einen entschieden eher als chemisch denn als rein mechanisch zu definierenden Reiz, trotzdem die angesammelten Massen, die ja gelegentlich auch zu wahren Präputialsteinen werden, im gewissen Sinne als Fremdkörper anzusehen sind.

Die Betrachtung der Kombination von Portiokarzinom und Prolaps kann uns noch auf ein anderes Gebiet hinleiten, wenn wir sehen, daß die dabei beobachteten Krebse fast oder ganz ausschließlich Plattenepithelkarzinome sind. Steltner findet nie die Vagina primär erkrankt, es prävaliert das karzinomatöse Geschwür der Portio mit Übergreifen auf die Scheide und flächenhafter, wenig in die Tiefe dringender Ausbreitung. Auch sonst finden wir bei Reizkarzinomen auf mechanischer Basis — schon weil meistens die Haut in Betracht kommt — das Plattenepithelkarzinom oder das Kankroid im Vordergrunde stehen. Aber auch in inneren Organen! Ich erinnere an die Kankroide in Lungenkavernen, an solche in der Gallen- und Harnblase und in der Niere, bei Steinen usw. Wir kommen damit auf die Rolle, welche die Metaplasie des Epithels bei der Entstehung des Karzinoms spielt. Als typisches Beispiel sei in erster Linie an die Tatsache erinnert, daß bei Gallenblasenkrebsen mit primärer Steinbildung, die ja wohl für dies Organ ätiologisch fast außer Zweifel steht (Ljunggren fand unter 285 Karzinomen 221mal Stein!, Zenker in 84,5%, Birch-Hirschfeld in 91,7% Steine; Shibayama, Siegert usw.), recht oft die Entzündung von einer Metaplasie des Epithels in Plattenepithel begleitet ist. Erst aus diesem metaplasierten Epithel entsteht ein Karzinom, also ein Kankroid (Deetz, Mönkeberg, Lubarsch usw.). In der Blase konnte ich bei Bilharziakrankheit eine Neigung zu Karzinom, speziell Kankroid nachweisen (vorher schon Kartulis, Albarran u. a.). Diese Kankroidentwicklung war meist oder immer mit epidermoidaler Metaplasie des Epithels bedingt. Die Reizung hierselbst ist auch ursprünglich als eine mechanische aufzufassen: Durchtritt der mit einem spitzen Stachel versehenen Eier des Bilharziawurmes durch das Epithel. Ähnlich verhält es sich bei Steinbildung in Blase und Niere und dabei vorkommenden Karzinomen, trotzdem hierbei die Konkrementbildung lange nicht die ausschlaggebende Rolle zu spielen scheint, wie in der Gallenblase (Hallé). Ich selbst konnte bei den in Ägypten nicht seltenen Blasensteinen keinen Einfluß dieser Fremdkörper auf Karzinomentstehung finden, trotzdem über 30% der Steine primäre Oxalate waren. Letztere werden für besonders reizend gehalten (Rehn). Auch die Erfahrungen Rieders und Wietings in Konstantinopel sprechen gegen ätiologische Bedeutung der Lithiasis für das Karzinom.

Mit den Nierensteinen scheint es sich ähnlich zu verhalten. Israel sah unter 8 Karzinomen des Nierenbeckens keinen Stein, unter 74 Steinen keinen Tumor.

Ich besitze das Präparat einer Niere, deren Becken und Kelche von einem großen Uratstein (mit phosphatischen Auflagerungen) ausgefüllt ist. Das

Nierenbecken ist in ganzer Ausdehnung epidermoidal metaplasiert und an mehreren Stellen finden sich bröcklige, sich mikroskopisch als Kankroid erweisende Tumormassen [1]).

M. H.! Die Übersicht über die Literatur, die sich leicht um ein Vielfaches vermehren ließe, zeigt, daß der mechanischen Reizung von den verschiedensten Seiten für die Entstehung des Karzinoms eine nicht zu unterschätzende Bedeutung beigelegt wird. Sichten wir das Material kritisch, so haben wir aus theoretischen und praktischen Gründen die Wirkung einer einmaligen schneidenden oder stumpfen Gewalt auszuschließen. Mit Jordan können wir auch jetzt noch sagen, daß den klinischen Beobachtungen volle Beweiskraft nicht zuerkannt werden kann, da in den meisten Fällen die Angaben über die vorausgegangene Verletzung von den Patienten stammen, keine Sicherheit bezüglich der Übereinstimmung der Gewalteinwirkung mit dem Sitz des Tumors besteht, die Entwicklungszeit der Geschwülste unbekannt ist, und endlich der Nachweis, daß an der Kontusionsstelle nicht bereits vorher eine Geschwulst in kleinem Umfang bestand, nicht erbracht werden kann.

Wo einmalige Traumen nach theoretischen Erwägungen, etwa durch Umgestaltung der Zirkulationsverhältnisse, Hyperämie, Blutergüsse mit konsekutiven entzündlichen Resorptionsvorgängen wirken könnten, haben wir die Existenz verlagerter Keime (z. B. beim Kryptorchismus) vorauszusetzen.

Insofern aus Narben ohne Zweifel Karzinome hervorgehen können, ist eine einmalige Gewalteinwirkung als ätiologisch — aber im entferntesten Sinne — anzuschuldigen. Denn nicht aus jeder Narbe entsteht ein Karzinom, wahrscheinlich erst aus jeder millionsten! Da treten eben andere, unbekannte, Momente hinzu. Gelegentlich sind diese in chronischen Reizungen zu suchen, in Übereinstimmung mit den Ansichten, die uns die pathologische Anatomie über das Karzinom beigebracht hat. Die chronischen Reize als rein mechanische anzusehen, geht wohl auf den ersten Blick. In Wirklichkeit liegt die Sache viel komplizierter. Erst auf dem Umwege über entzündliche, ulzeröse, metaplastische Vorgänge bildet sich hier ein Karzinom.

Aber auch a priori, ohne uns näher in die biologischen Vorgänge zu vertiefen, müssen wir bei vielen, anscheinend mechanischen Reizen, an andere Vorgänge, thermische und vor allem chemische Einwirkungen denken. Es dürften wenige Fälle zu finden sein, in denen der einfache, mechanische Druck das Punctum movens ist, in dem nicht auch die chemischen Umsetzungen speziell eine Rolle spielen. Meistens sind die Reize kombiniert und bei dieser Kombination spielt das mechanische Moment vielleicht die geringste Rolle.

---

1) Anm. Fütterer geht so weit in der Betonung des mechanischen Reizes, daß für ihn die einfache Reizwirkung der Gallensteine nicht genügt, sondern der Druck von außen durch Reibung zwischen der Schnürfurche und den Steinen muß hinzukommen, „welcher den nötigen höheren Grad mechanischer Reizung ermöglicht". Da müßte ja wohl jedes Gallenblasenkarzinom am Fundus sitzen!

Lassen Sie mich Ihnen, m. H., noch einige Beispiele geben.

Bei der Entstehung des Ösophaguskarzinoms ist immer darauf hingewiesen, daß die verengten Stellen — hinter dem Ringknorpel, an der Bifurkation, am Hiatus oesophageus, an der Kardia — die Prädilektionsstellen für die Tumoren abgeben. P. Wolf hat noch vor kurzem mehrere Fälle von Ösophaguskrebs an Stellen beschrieben, wo eine sekundäre Stenose des Organs durch Spondylitis deformans (Beneke) bedingt war. Was soll nun an diesen Stellen mechanisch wirken? Doch wohl die Speisen und die Kontraktionen des Organs bei seiner Funktion. Daß letztere solche mechanische Läsionen machen, ist kaum zu denken. Viel eher die Speisen. Hier aber ist wohl mehr an die chemischen Reize derselben zu denken. Und daß dies die meisten Autoren tun, ist daraus zu ersehen, daß so oft von der Prävalenz des Speiseröhrenkrebses bei Alkoholikern gesprochen wird. Als Beweis hierfür wird das überwiegende Vorkommen dieser Krankheit bei Männern betrachtet. Nach Petri z. B. kommt sie in 93,1% bei Männern vor. Auch von anderer Seite scheint dem chemischen Reiz eine größere Rolle zugesprochen zu werden, indem nicht die zugeführte Nahrung, sondern die morgens regurgitierten, mit den Magensäften vermengten, und schon chemisch zersetzten Ingesta die eigentliche Reizursache sein sollen. Für den Magen glaubt Katz (und ebenso Fütterer) eine prophylaktische Maßregel damit geben zu sollen, daß er neben gehöriger Zerkleinerung der Nahrung die Zuführung nicht zu geringer flüssiger Verdünnungsmittel anrät. So soll die mechanische Wirkung der Ingesta auf die Wandung des Magens möglichst gemildert werden. Wer sagt uns aber, daß es hier die mechanische Einwirkung auf die unverletzte Magenschleimhaut, Magennarben und Wunden ist, und nicht vielmehr die chemische des Magensaftes und einiger Speisen? Wenn wirklich das rein mechanische Moment eine solche Rolle spielte, welche Unmenge von Magenkarzinomen müßten wir dann bei Tieren verlangen, die, wie Hunde und Katzen, mit Vorliebe Knochen verschlucken? Sticker — der übrigens ein ausgesprochener Anhänger parasitärer Krebsätiologie zu sein scheint — fragt mit Recht: „Wo bleibt der Einfluß der Nahrung, welche man so oft in der Krebslehre eine Rolle hat spielen lassen? Ob Fleischfresser, Pflanzenfresser oder Allesfresser, keine der sechs Tierarten (Pferd, Rind, Schaf, Hund, Katze, Schwein) zeigt auch nur annähernd ein Hinneigen des Magens und Schlundes zur Krebskrankheit."

Gerade diese Erwägungen scheinen mir dafür zu sprechen, daß chemische Momente eine viel größere Rolle spielen als mechanische. Wir genießen eine Nahrung, die zum Teil auf die raffinierteste Weise zubereitet ist und wohl in vielen Fällen der Natur nicht entspricht. Jedenfalls ist hier eine Grundverschiedenheit unserer Ernährung von der der Tiere. Von vielen Seiten wird ja der Alkohol und der Tabak beschuldigt, besonders deshalb, weil, wenigstens für Zunge und Ösophagus, die Statistik eine bedeutendes Überwiegen der krebskranken Männer ergibt (cf. oben).

Auch die von Fütterer für die mechanische Entstehung angeführte Beobachtung, daß die Ulcera der kleinen Kurvatur am unteren und seitlichen Rand krebsig degenerierten, da sich die Speisen in der von dem Geschwür gebildeten Tasche fingen und nun über den Rand hinüberrutschend reizend wirkten, diese Beobachtung läßt eher an chemische Reizungen der sich zersetzenden Speisen denken.

Anhänger der Cohnheimschen Theorie wiederum könnten einwenden, daß eben bei dem kompliziert gebauten Menschen mehr embryonale Entwicklungsanomalien vorausgesetzt werden dürfen, als bei Tieren. Demgegenüber ließe sich aber sagen, daß Mensch und Säugetier in der phylogenetischen Reihe nicht so weit voneinander stehen, daß man in jener Beziehung grundlegende Verschiedenheiten annehmen darf.

Sollte nicht auch bei den Pfeifenrauchern, die Karzinom aufweisen, weniger der Druck der Pfeife mechanisch, als die beißende Tabakslauge chemisch wirken? Die Psoriasis linguae bei Zigarettenrauchern, aus der Karzinome hervorgehen, hat bekanntlich Billroth ebenfalls auf chemische Einwirkungen zurückgeführt.

Nach Tillmanns ergeben die Statistiken von Pennell, Sachs und Bottini unter 245 Zungenkarzinomen 230 Männer und nur 15 Frauen. Rauchen und Tabakkauen werden als ätiologisches Moment in erster Linie betont. Nach Warren (bei Tillmanns) fanden sich von 77 Lippenkarzinomen 73 bei Männern, nur 4 bei Frauen, von denen aber 3 rauchten.

Auch beim Darm dürfte die chemische Einwirkung eine Rolle spielen, die der mechanischen überlegen ist. Die Stauungen an den Ostien und Flexuren, an denen die Karzinome vorwiegend beobachtet werden, ein Sitz, der für mechanischen Einfluß des hier gestauten Inhaltes sprechen könnte, wirken sicher ebensosehr durch chemische Zersetzungen des Inhalts, als durch die mechanische Druckwirkung. Dieselben Einflüsse dürften im Rektum eine Rolle spielen.

Kurzum, worauf ich hinauswollte, es besteht nur ein sehr indirekter Zusammenhang zwischen mechanischen Reizen und Karzinom; wo wir wirklich an mechanische Reize denken müssen, da sind ihnen zunächst entzündliche Veränderungen gefolgt oder sie sind direkt mit chemischen Reizen kombiniert, deren erste Wirkung ja allerdings auch entzündliche Veränderungen sein mögen.

Der Typus einer rein mechanischen Reizwirkung ist das Hühnerauge. Hat man aus einem solchen schon einen Krebs entstehen sehen? Gewiß, nach Malträtierung, nach Setzung einer Wunde, aber nie aus einem einfachen Clavus!

Merkwürdigerweise ist auch der Einfluß eines künstlichen Gebisses, das gewiß eine gewaltige mechanische Reizung ausübt und doch in den meisten Fällen erst im reiferen Alter, dem „Karzinomalter“ getragen wird, meines

Wissens nur einmal in der Literatur für die Entstehung eines Karzinoms verantwortlich gemacht (von Roediger). Sollte da nicht an die Reinigung des Mundes, die Entfernung während der Nacht, kurzum die Ausschaltung vor allem chemischer Reize zu denken sein?

Aus der Statistik hat man einen Einfluß des Traumas auf die Karzinomentwicklung nachweisen wollen. Aus der Statistik kann man auch das Umgekehrte folgern, ich verweise noch einmal auf die oben angeführten Daten, Tierkrebse betreffend, auf die sich widersprechenden Ansichten bedeutender Autoren, auf den oft gemachten Einwand, daß so viel Hunderttausende von Traumen tagstündlich passieren, ohne Folgen zu hinterlassen, so daß es nicht wunderbar erscheint, wenn oftmals ein post hoc zu einem propter hoc gemacht wird; auf die Tatsache, daß ohne Zweifel in den meisten Fällen durch ein Trauma erst die Aufmerksamkeit des Individuums auf den schon erkrankten Teil gerichtet wird — eine für die meisten Fälle ebensogut und viel eher anzunehmende Möglichkeit, als die eines ursächlichen Zusammenhanges —, endlich auf die Tatsache, daß sich folgende Häufigkeitsziffer für Karzinome des Menschen aus der Statistik von Heimann ergibt: Gebärmutter, Magen, Brustdrüsen, Mastdarm, Speiseröhre, Haut, Leber, Lippe, Lymphdrüsen. Andere Statistiken allerdings ergeben die Haut als am häufigsten von Krebs befallen.

Daß von allen diesen Organen die Haut am meisten von akuten Traumen, der Intestinaltraktus von chronischen, speziell chemischen, oder — wie wir oben ausführten — eigentlich *nur* chemischen Traumen getroffen wird, brauchen wir nicht näher auszuführen.

Für die chemischen Reize besitzen wir eine ganz einwandsfreie Beobachtung, die ihre ätiologische Bedeutung für die Karzinomgenese beleuchtet. Allerdings fehlen auch da wieder nicht begleitende und wahrscheinlich der Tumorentwicklung vorangehende entzündliche Veränderungen. Ich denke an das Vorkommen von Blasen- und Nierenkrebsen bei Anilinarbeitern (Rehn) und erinnere auch an andere, durch chemische Reize bedingte, Wucherungsvorgänge, z. B. in der Linse nach Naphthalinfütterung (Hess, Klingmann). Aber auch den chemischen Reizen geht es, wie den mechanischen. Wer sie in manchen Fällen bestreiten will, hat relativ leichtes Spiel. So sagt Janowsky zur Frage des Lippenkrebses: „Selbst wenn alle kranken Männer, von den an Lippenkrebs erkrankten Frauen schon gar nicht zu reden, angeben würden, daß sie rauchen, so wäre es dann auch noch sehr unvorsichtig, daraus den Schluß zu ziehen, daß ihre Erkrankung in irgendeinem Zusammenhang mit dem Rauchen steht, wenn dasselbe auch nur ein begünstigendes Moment darstellen sollte, da ja die Zahl der vollkommen gesunden und nicht an Krebs leidenden Raucher 90% beträgt.“

Auch auf die fragliche parasitäre Theorie des Karzinoms läßt unsere, nur allzukurze, Betrachtung ein Licht fallen. Bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten (Osteomyelitis, Tuberkulose usw.) wirkt das Trauma recht

oft als okkasionelle Ursache, was besonders das viele Male gelungene Tierexperiment beweist. Bei Karzinom haben wir das *akute* Trauma wissenschaftlich ganz ausschließen können. Und alle Tierversuche, Karzinom durch akutes oder chronisches Trauma (nicht nur mechanisches, sondern auch chemisches!) hervorzubringen, sind gescheitert. Das läßt annehmen entweder, daß der supponierte Krebserreger ganz andere biologische Eigenschaften, als sonstige Parasiten des Menschen hat, oder aber die nicht parasitäre Natur dieser Krankheit. Und letzteres dürfte das Naheliegendere sein.

Praktisch kommt bei unseren kritischen Betrachtungen, denen ich mit Willen kein neues Material zugefügt habe, da dasselbe keine neuen Gesichtspunkte ergibt, vor allem die Stellungnahme zu den Aussagen der Unfallverletzten in Betracht. Ich glaube, daß in dieser Beziehung die Praxis äußerst lax ist. Moser hat eine Anzahl eklatanter Beispiele derart aus der Gutachtertätigkeit veröffentlicht. Man wird vom sozialen Standpunkte dem schwächeren Teil, und um diesen handelt es sich ja da immer, gern eher recht geben. Aber wir können uns doch der Einsicht nicht verschließen, daß wir Ärzte unsern sozialen Neigungen allzugern folgen. Das Beispiel verschiedener Landesversicherungsanstalten, das allgemeiner bekannt geworden ist, hat in letzter Zeit gezeigt, wohin das führt.

Machol zitiert ein Gutachten von Schönborn, an dessen Schluß letzterer sagt: „Ein tatsächlicher Anhalt dafür, daß Verletzungen und Kontusionen das zum Tode führende Krebsleiden unmittelbar veranlaßt haben, besteht nicht, weil die Grundursache für die Entwicklung eines Krebsleidens nicht in einem Trauma gesehen werden darf. Der durch den Unfall bedingte Kräfteverfall ist keine Vorbedingung für die organische Entstehung des Krebsleidens, das zum Tode geführt, weil durch einen Kräfteverfall ein Krebsleiden nicht entsteht. Es muß aber mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß ein viel direkterer, unmittelbar ersichtlicherer Zusammenhang zwischen dem Unfall und dem Krebsleiden besteht, indem sich dasselbe höchstwahrscheinlich nicht entwickelt hätte, wenn nicht die Magenschleimhaut, sei es durch Zerreißungen, sei es durch traumatische Neurose, die eine unmittelbare Folge der Verletzung darstellt, in einen Zustand der chronischen Reizung versetzt worden wäre. Der Grad der Wahrscheinlichkeit des mittelbaren Zusammenhanges ist zahlenmäßig nicht auszudrücken, ist aber jedenfalls ein sehr hoher."

Mit diesem menschenfreundlichen Gutachten eines bedeutenden Chirurgen möchte man gern einverstanden sein. Ich muß aber von meinem Standpunkt aus entschieden weniger von „hoher Wahrscheinlichkeit", als von „Möglichkeit" sprechen. Die Möglichkeit müssen wir praktisch sowohl als theoretisch-wissenschaftlich zugeben, stets zugeben, daß ein Karzinom auf der Basis akuten Traumas entstehen kann. Die Wahrscheinlichkeit zuzugeben, würde ich mir schon sehr überlegen. Ich glaube nicht recht daran. Ich möchte hier noch an

den Ausspruch eines erfahrenen inneren Mediziners, FÜRBRINGERS, erinnern, der davon berichtet, daß er alljährlich durchschnittlich mindestens 50 Magenkranke im Krankenhause Friedrichshain beobachtete, aber daß ihm, nachdem längst ein halbes Tausend überschritten, noch niemals ein Trauma als Ursache betont ist. Jedenfalls ist mit RIBBERT und THIEM zeitlicher und räumlicher Zusammenhang von Trauma und Tumor unbedingt zu verlangen. Selbstverständlich ist zwischen dem Einfluß des Traumas auf die Entstehung scharf der Einfluß auf die Weiterentwicklung des Krebses zu unterscheiden. Letzterer ist entschieden zuzugeben und entspricht allen unseren klinischen und mikroskopischen Erfahrungen. Das haben wir auch bei unseren operativen Eingriffen zu bedenken, ich verweise nur auf CZERNY, der vor unvollständiger Entfernung eines Karzinoms warnt, weil nach einer solchen palliativen Operation eher eine verstärkte Wucherung des Tumors zu befürchten steht. Das dürfte auch gelegentlich zu bedenken sein bei diagnostischen Probeexzisionen unklarer Tumoren, wenn mir auch kein Fall bekannt, bei dem diese geschadet haben.

Literaturverzeichnis.

ALBU, zit. nach MOSER.
BALDY, Zentralbl. f. Chir. 1901, p. 1403.
BOLL, Das Prinzip des Wachstums. Berlin 1876.
BLUMENFELD, Münch. med. Woch. 1899, Nr. 13.
BORRMANN, Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 2.
CZERNY, BRUNS' Beiträge Bd. 25.
DEETZ, VIRCHOWS Arch. Bd. 164.
FÜRBRINGER, zit. nach MOSER.
FÜTTERER, Über die Ätiologie des Karzinoms usw. Wiesbaden 1901.
GOCKEL, Arch. f. Verdauungskrankheiten 1896.
GOEBEL, Zeitschr. f. Krebsforschung Bd. 3, Heft 3.
GRAF, LANGENBECKS Arch. Bd. 59.
HAHN, BRUNS' Beiträge Bd. 26.
HAEBERLIN, zit. nach MATTI.
HALLÉ, Ann. des mal. gén.-ur. 1896.
v. HANSEMANN, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902.
HEIMANN, LANGENBECKS Arch. Bd. 57.
HEINATZ, Zentralbl. f. Chir. 1904, p. 79.
JANOWSKY, LANGENBECKS Arch. Bd. 65.
JORDAN, Zentralbl. f. Chir. 1901, p. 1141.
O. ISRAEL, LANGENBECKS Arch. Bd. 67.
KEMPF, Diss. inaug. Göttingen 1900.
KÜSTNER, Arch. f. Gyn. Bd. 9.
LANZ, Zentralbl. f. Chir. 1905, Nr. 16.
LENGGNICK, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 52.
LJUNGGREN, Zentralbl. f. Chir. 1903.
LOEB, LANGENBECKS Arch. Bd. 70.

Maas, Berl. klin. Woch. 1880, Nr. 47.
Machol, Diss. inaug. Straßburg 1900.
Maly, Zentralbl. f. Gyn. 1903.
Marchand, Deutsche med. Woch. 1902, Nr. 39 u. 40.
Matti, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 77.
Carola Meier, Bruns' Beiträge Bd. 26.
A. Meyer, Monatsschr. f. Geburtskunde 1858.
Mohr, Wiener klin. Rundschau 1903, Nr. 51.
Mönckeberg, Virchows Arch. Bd. 169.
Moser, Ärztl. Sachverständigen-Ztg. 1903, Nr. 16.
Nordmann, zit. nach Matti.
Plicque, Rev. de chir. 1889, t. 9.
Rehn, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1905.
Ribbert, Ärztl. Sachverständigen-Ztg. 1898, Nr. 19 u. 20.
Roediger, Bruns' Beiträge Bd. 31.
Rössle, Münch. med. Woch. 1904.
Ruff, Zentralbl. f. Chir. 1901, S. 1266.
de Ruyter, Langenbecks Arch. Bd. 69.
Schaper, Arch. f. Entwicklungsmechanik Bd. 19.
Schulthess, Bruns' Beiträge Bd. 4.
Schütz, Ärtzl. Sachverständigen-Ztg. 1900, Nr. 6.
Shiboyama, Virchows Arch. Bd. 147.
Steltner, Diss. inaug. Königsberg 1901.
Sticker, Langenbecks Arch. Bd. 65.
Thiem, Handbuch der Unfallerkrankungen. Deutsche Chirurgie Bd. 67.
Tillmanns, Langenbecks Arch. Bd. 50.
Williams, Brit. med. journ. 1903.
v. Winiwarter, Beiträge zur Statistik der Karzinome. Stuttgart 1878.
S. Wolff, Diss. inaug. Berlin 1874.
P. Wolf, Münch. med. Woch. 1903, Nr. 18.
Würz, Bruns' Beiträge Bd. 26.
Yamagiwa, Virchows Arch. Bd. 147.